



## Caso clínico

# Encefalopatía metabólica secundaria a intoxicación por vitamina D

Aura Herrera Martínez<sup>1</sup>, Montserrat Viñals Torràs<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Concepción Muñoz Jiménez, Antonio Pablo Arenas de Larriva<sup>3</sup>, M<sup>a</sup> José Molina Puerta<sup>1</sup>, Gregorio Manzano García<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Gálvez Moreno<sup>1</sup> y Alfonso Calañas-Continente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. <sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Neurología. <sup>3</sup>Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

## Resumen

La asociación entre la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de diversas enfermedades, entre ellas cardiovasculares y autoinmunes, ha aumentado en los últimos años el uso de suplementos para la normalización de los valores plasmáticos de esta vitamina. Desde entonces se ha descrito un mayor número de casos de intoxicación iatrogénica por vitamina D. Presentamos una enferma de 81 años con encefalopatía metabólica e insuficiencia renal secundaria a una intoxicación por vitamina D. Los suplementos orales con calcio y vitamina D se le prescribieron después de sufrir una fractura vertebral osteoporótica. La enferma mejoró clínica y analíticamente tras hidratación y diuréticos. Es importante destacar la hipercalcemia como causa de encefalopatía metabólica y considerar la intoxicación por vitamina D como etiología poco frecuente pero posible de hipercalcemia e insuficiencia renal reversibles.

(Nutr Hosp. 2015;31:1449-1451)

DOI:10.3305/nh.2015.31.3.8189

Palabras clave: Encefalopatía metabólica. Vitamina D. Intoxicación. Hipercalcemia.

## METABOLIC ENCEPHALOPATHY SECONDARY TO VITAMIN D INTOXICATION

### Abstract

The association between vitamin D deficiency and increased risk of, among others, cardiovascular and autoimmune diseases has led in the last years to an enhanced interest in the usage of supplements to achieve the normalization of plasmatic values at 25(OH) D. Apparently this search for normalization is resulting in a higher incidence on vitamin D intoxication. We present the case of an 81 years old woman with metabolic encephalopathy and renal failure secondary to iatrogenic vitamin D intoxication. Calcium and vitamin D oral supplements were prescribed after an osteoporotic vertebral fracture. The patient improved clinically as well as analytically after receiving treatment with diuretics and hydration. We emphasize the importance of discarding hypercalcemia as a cause of metabolic encephalopathy; moreover we highly recommend keeping vitamin D intoxication in mind as an uncommon although always possible etiology of reversible hypercalcemia and renal failure.

(Nutr Hosp. 2015;31:1449-1451)

DOI:10.3305/nh.2015.31.3.8189

Key words: Metabolic encephalopathy. Vitamin D. Intoxication. Hypercalcemia.

La vitamina D es una hormona esencial implicada en el metabolismo mineral óseo. La descripción de la expresión de su receptor en numerosos tejidos, así como la conversión periférica de calcidiol -25(OH) D- en su forma activa, calcitriol, -1,25(OH)<sub>2</sub> D-, expresan su relación con otras funciones biológicas como la diferenciación celular, la inhibición del crecimiento celular y la regulación de la respuesta inmune<sup>1,2</sup>.

En los últimos años ha existido un interés creciente en la vitamina D. La asociación entre sus deficiencia y el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, de esclerosis múltiple, de algunos tipos de neoplasias, de enfermedades autoinmunes y de mortalidad, ha llevado a un incremento en el uso de suplementos de vitamina D, recetados y autoadministrados, de ahí el mayor número de casos de intoxicación por vitamina D<sup>3</sup>.

**Correspondencia:** Dr. Alfonso Calañas-Continente.  
Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición.  
Secretaría. Edificio de Hospitalización. 2<sup>a</sup> planta, módulo C.  
Hospital Universitario "Reina Sofía".  
Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004-Córdoba.

Recibido: 6-X-2014.  
Aceptado: 25-X-2014.

La producción cutánea de vitamina D se encuentra regulada enzimáticamente y no produce intoxicación. Sin embargo, sí es posible la toxicidad secundaria a la suplementación oral o parenteral con vitamina D, que se ha descrito ante la administración de dosis excesivamente altas. El consumo de más de 50000 UI/día de vitamina D eleva los niveles de 25(OH) D a valores superiores a 150 ng/mL lo que produce hipercalcemia e hiperfosfatemia con sus síntomas correspondientes, los cuales pueden ser inespecíficos inicialmente<sup>3,4</sup>.

## Caso clínico

Se trata de una enferma de 81 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial controlada, hipoacusia bilateral de larga evolución, hiperlipemia, con bloqueo de rama izquierda del haz de His, claudicación intermitente de la marcha y osteoporosis grave con fractura vertebral dorsal en octubre de 2013 (5 meses antes de su ingreso). La enferma mantenía su independencia para las actividades de la vida diaria, aunque deambulaba asistida con muletas desde la fractura vertebral y refería leve pérdida de memoria en el último año. Acudió a urgencias en enero de 2014 por caída accidental en la calle con traumatismo craneoencefálico leve. Su familia refiere que la enferma, a partir de ese momento, presentó pérdida de memoria, inapetencia y alterción de la marcha, caminando cada vez menos. Toda esta sintomatología se fue agravando progresivamente hasta llegar a una vida limitada a cama y sillón. En las últimas semanas previas a su ingreso, la enferma presentó insomnio, temblor de extremidades, tendencia a la agitación, incapacidad para reconocer a sus familiares y para mantener una conversación hasta llegar a no poder hablar, así como franca disminución de la ingesta alimentaria. Se derivó a la consulta de Neurología para estudio ingresándose de manera urgente.

A la exploración física se encontraba alerta, anártrica, incapaz de obedecer órdenes, con temblor mandibular y en extremidades, discreto aumento del tono muscular en extremidades superiores y reflejos osteotendinosos conservados con cutáneo plantares flexores. El resto de la exploración física por órganos y aparatos fue anodina.

En la TC craneal se detectaron pequeñas áreas hipodensas en sustancia blanca periventricular de etiología isquémica crónica y aumento de los espacios extraaxiales en relación con la edad, sin imágenes de sangrado ni colecciones.

El análisis de líquido cefalorraquídeo fue normal y el electroencefalograma mostró una lentificación difusa de la actividad bioeléctrica de base sin actividad paroxística focal ni generalizada.

En la analítica de rutina destacaron unos niveles séricos de urea de 68 mg/dL (valores de referencia 10-50 mg/dL), de creatinina de 2,1 mg/dL (valores de referencia 0,7-1,2 mg/dL), de calcio de 14,5 mg/dL (valores de referencia: 8,5-10,5 mg/dL), de fosfato de

2,3 mg/dL (valores de referencia 2,3-4,7 mg/dL), de 25(OH) D mayor a 100 ng/dL (valores de referencia 8-42 ng/dL), de 1,25(OH)<sub>2</sub> D de 14,9 pg/mL (valores normales 18-71 pg/mL) y de paratohormona de 22,7 pg/ml (valores de referencia 11-54 pg/mL). El resto de la bioquímica fue normal.

Los anticuerpos antitiroideos, marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario (CEA), Ca 125, Ca 15.3, antígeno de células escamosas (SCC2) y  $\beta_2$ -microglobulina) y las serologías para VIH y *Treponema pallidum* fueron negativos.

En relación a otros estudios de imagen realizados a la enferma, en la radiografía de tórax no se demostraron hallazgos patológicos y en la RM cerebral se observó atrofia cerebral de predominio temporal bilateral con afectación de la sustancia blanca de probable origen hipóxico - hipertensivo.

Para completar el estudio se realizaron TC de tórax, abdomen y pelvis, con hallazgo de un angioma esplénico y ecografía cervical que no detectó aumento de tamaño en las glándulas paratiroideas, ni imágenes sugestivas de adenoma.

Se inició tratamiento con hidratación parenteral (1500 mL/día durante 13 días) y por sonda nasogástrica (2000 mL/día durante 12 días), diuréticos (furosemida 20 mg IV/día), con mejoría progresiva de nivel de atención, de las funciones cognitivas y del temblor. Así mismo, se produjo una reducción progresiva de los niveles de calcio, de urea y de creatinina hasta su completa normalización.

Se comprobó que tras la fractura osteoporótica, la enferma había iniciado tratamiento con suplementos orales de calcio equivalentes a 1.000 mg/día de calcio elemento y 0,266 mg/día de calcifediol, hecho que justificaba las cifras suprafisiológicas de 25(OH) D (15.960 UI/día) y las alteraciones clínicas analíticas que presentaba la enferma.

Dos meses después del alta, la enferma recuperó las funciones cognitivas superiores, su autonomía y el apetito, con normalización de los niveles de 25(OH) D (46 ng/mL), lo que confirma el diagnóstico de encefalopatía metabólica, deshidratación e hipercalcemia secundaria a hipervitaminosis D.

## Discusión

Estudios previos han demostrado una ingesta inadecuada de calcio y vitamina D en mujeres españolas entre 17 y 60 años, siendo mayor durante la menopausia. Durante esta etapa de la vida, el 79,6% realiza una ingesta de calcio menor de la recomendada y el 85,2% menor de vitamina D, siendo la situación más desfavorable en mujeres con sobrepeso u obesidad<sup>5</sup>. Por esta razón existe una tendencia creciente a la indicación de suplementos de calcio y vitamina D con la edad, y más aún ante una fractura osteoporótica.

La hipercalcemia secundaria a intoxicación por vitamina D es infrecuente y produce una sintomatología

variada. Los síntomas de esta intoxicación dependen del depósito de cristales de fosfato cálcico en los tejidos blandos, hecho que ocurre cuando el producto calcio x fósforo es superior a 60.

Diferentes publicaciones de series de enfermos con intoxicación por vitamina D describen como manifestaciones clínicas principales la debilidad, los vómitos, la anorexia, la oliguria, alteración del nivel de conciencia / encefalopatía, arritmias y alteraciones electrocardiográficas (acortamiento del intervalo QT y elevación del segmento ST) cuando los niveles de calcemia oscilan entre 12 y 14 mg/dL, los de fosfato entre 3.9 y 8.6 mg/dl con unos niveles de creatinina sérica de 1.6 a 4.2 mg/dL<sup>6</sup>.

En el presente caso, es posible que la clínica haya sido ocasionada por la hipercalcemia agravada por la insuficiencia renal aguda prerrenal secundaria a los vómitos, la hiporexia y la deshidratación.

Dentro del diagnóstico diferencial de la encefalopatía metabólica con hipercalcemia se consideraron el mieloma múltiple, las enfermedades granulomatosas, las autoinmunes, las neoplasias, la enfermedad renal aguda y el hiperparatiroidismo. Las diferentes pruebas complementarias realizadas permitieron descartar estas patologías.

Si bien la dosis crónica diaria máxima tolerable de vitamina D no está bien definida, la Comisión del Comité Científico de la Comisión Europea sobre Alimentación ha establecido el límite de consumo diario en adultos de 25(OH) D en 50 mcg (2000 UI). La enferma estaba recibiendo una dosis de vitamina D 7,5 veces superior.

Es importante la monitorización plasmática de los niveles de esta vitamina así como la excreción urinaria de calcio antes de y durante la prescripción del tratamiento, con la finalidad de prevenir la intoxicación por vitamina D<sup>2,4</sup>. Una monitorización ambulatoria adecuada en esta enferma probablemente hubiese permitido detectar la elevación de 25(OH) D antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas.

La intoxicación por vitaminas calcidiol o calcitriol al tener una vida media larga, requieren tratamiento

con hidratación intravenosa, diuréticos y en algunas ocasiones con corticoides. Si la causa se relaciona con un aumento en la absorción del calcio o un incremento en la acción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D se recomienda el uso de bifosfonatos y la restricción en la ingesta de calcio<sup>6</sup>. En este caso el tratamiento basado en hidratación y diuréticos, permitió la normalización de los niveles de calcio y vitamina D, junto con la desaparición de los síntomas y la mejoría clínica de la enferma.

## Conclusiones

Es de considerable importancia considerar la hipercalcemia como diagnóstico diferencial en el contexto de una encefalopatía metabólica. Este caso permite recordar que la hipercalcemia sintomática en presencia de una PTH dentro de la normalidad, debe sugerir niveles inadecuadamente altos de vitamina D<sup>6</sup>. La prescripción de suplementos vitamínicos debe ser vigilada con la finalidad de garantizar un adecuado ajuste de la dosis y prevenir la toxicidad.

## Referencias

1. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. *Nutrients*. 2013;5: 3605-16.
2. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8:e58725.
3. Jacobsen RB, Hronek BW, Schmidt GA, Schilling ML. Hypervitaminosis D associated with a vitamin D dispensing error. *Ann Pharmacother*. 2011;45:e52.
4. Bansal RK, Tyagi P, Sharma P, Singla V, Arora V, Bansal N, et al. Iatrogenic hypervitaminosis D as an unusual cause of persistent vomiting: a case report. *J Med Case Rep*. 2014 Feb 26;8:74.
5. Ortega RM, González LG, Navia B, Perea JM, Aparicio A, López AM. Ingesta de calcio y vitamina D en una muestra representativa de mujeres españolas; problemática específica en menopausia. *Nutr. Hosp*. 2013;28:306-13.
6. Koul PA, Ahmad SH, Ahmad F, Jan RA, Shah SU, Khan UH. Vitamin D toxicity in adults: a case series from an area with endemic hypovitaminosis D. *Oman Med J*. 2011;26:201-4.